

WETENSCHAPPELIJK JAARVERSLAG 2020


PHARMO

BEGIN




Inhoud

1	Voorwoord	6	Statistieken onderzoeksrapporten en publicaties	11	Dataprivacy en Compliance Commissie
2	Inleiding	7	Samenwerkingspartners en financiering	12	Het PHARMO Datanetwerk
3	Het jaar 2020 en historie in vogelvlucht	8	Internationale samenwerkingen en onderzoek in Europa	13	Publicaties 2020
4	Expertise en werkzaamheden PHARMO onderzoeksgroep	9	Afgeronde promotietrajecten in 2020		
5	Onderzoek uitgevoerd en ondersteund door het PHARMO Instituut	10	Organisatorische structuur		

1 Voorwoord

Alweer een jaar voorbij. Een uitzonderlijk jaar waarin de COVID-19 pandemie ons letterlijk van de straat heeft gehouden. Een jaar waarin we ons werk anders hebben moeten doen. Vanuit huis. Een nieuwe werkelijkheid. Na de eerste coronabesmetting in februari 2020 ging snel het licht uit: de eerste 'intelligente' lockdown was een feit. We hadden goede hoop er snel vanaf te zijn, maar helaas, na 10 maanden begon er weer een lockdown. Nu met de hoop dat vaccins een einde gaan maken aan de gijzeling van zorg en samenleving.

Voor ons is deze situatie extra bijzonder. Het is immers ons werk om de veiligheid van geneesmiddelen, en dus ook van vaccins, te bestuderen. We weten dat geneesmiddelen bij gebruik in de dagelijkse praktijk veelal minder werkzaam en veilig zijn dan op basis van pre-registratie onderzoek is vastgesteld. De meeste bijwerkingen betreffen aandoeningen die ook van nature kunnen voorkomen. Elke dag ervaren bijvoorbeeld duizenden patiënten hoofdpijn, koorts, worden verkouden, etc. Dus ook patiënten die op die dag gevaccineerd werden. Om bijwerking van toeval te onderscheiden is grootschalig farmaco-epidemiologisch onderzoek nodig en noodzakelijk. Een groot deel van ons werk zal de komende jaren door dit soort onderzoek gedomineerd worden. Het is fijn en we zijn er trots op om als organisatie daaraan bij te kunnen dragen. Een belangrijke uitdaging is daarbij om de juiste, en voldoende informatie te kunnen verzamelen over het gebruik van de diverse vaccins, co-morbiditeit en uitkomsten.

Het verzamelen van data om onderzoek te kunnen doen naar de werkzaamheid en veiligheid van geneesmiddelen, waaronder vaccins, is een hele tour-de-force. De complexiteit van regels, belangen en uitwassen van de marktwerking maakt het moeilijk om toegang te

krijgen tot hoogkwalitatieve gegevens en kennis die nodig is om zin en onzin van elkaar te kunnen onderscheiden. In Nederland en Europa zoeken onderzoekers elkaar op. In Nederland heeft PHARMO haar datanetwerk beschikbaar gesteld aan universiteiten en academische ziekenhuizen. Dit project, DAPHNE genaamd (Dutch Academic Pharmacoepidemiology Network), stelt ons in staat om beter en gericht samen te kunnen werken. Samen met RTI Health Solutions in Barcelona hebben we in november 2020 het SIGMA consortium opgericht waarin 11 kennisinstellingen in 7 landen hun krachten bundelen om farmaco-epidemiologisch onderzoek in de Europese unie verder te professionaliseren.

Een druk, apart en bewogen jaar waarin onze onderzoekers excelleerden. Het werk moest op afstand gedaan worden, zonder persoonlijk contact, via scherm en telefoon. Dat vergt veel van medewerkers. Het is dan ook fantastisch te zien dat zij met de voeten in de klei, met kinderen die door het beeld rennen, in de huiskamer, op zolder of in de kelder, met collega's die tijdens het vergaderen stiekem typen, zonder de dagelijkse gezamenlijke lunch en met studies die zomaar gestopt werden, ons jaar toch weer tot een succes gemaakt hebben. Dat is niet vanzelfsprekend. Ze verdienen een groot compliment.

Utrecht, maart 2021

Namens de directie van het PHARMO Instituut

Prof. dr. R.M.C. Herings
Drs. E.J. de Graag

2 Inleiding

Het PHARMO Instituut is een onafhankelijk onderzoeksbureau en voert, in nauwe samenwerking met universiteiten en onderzoeksinstituten, al meer dan 20 jaar farmaco-epidemiologisch onderzoek uit. Het onderzoek richt zich onder meer op het gebruik van geneesmiddelen, de veiligheid en effectiviteit van geneesmiddelen en het ziektebeloop (waaronder zorggebruik) van patiënten met een bepaalde aandoening of bepaalde behandeling. Dit onderzoek is, naast klinische trials, essentieel om de effectiviteit en veiligheid van geneesmiddelen in kaart te brengen. Daarnaast vergroot het onderzoek het inzicht in de behandeling van patiënten, wat de zorg voor patiënten ten goede komt.

Voor dit onderzoek maakt het PHARMO Instituut gebruik van het PHARMO Datanetwerk (voorheen PHARMO Record Linkage System geheten) welke in 1989 is ontstaan uit de koppeling van medicatiegegevens aan gegevens van ziekenhuisopnames. Het huidige PHARMO Datanetwerk bevat geanonimiseerde patiëntgegevens afkomstig van diverse zorgprofessionals, waaronder huisartsenpraktijken, openbare apotheken, poliklinische apotheken, ziekenhuisapotheken, klinische laboratoria en ziekenhuizen. Daarnaast worden gegevens van bestaande databronnen en registraties zoals de kankerregistratie, pathologie databank en perinatale registratie gebruikt.

Sinds de oprichting zijn meer dan duizend studies uitgevoerd, waarvan een zeer groot deel is gepubliceerd in internationale medische tijdschriften, wetenschappelijke vakbladen en proefschriften.

De belangrijkste publicaties zijn te vinden op de [PHARMO website](#). De publicaties die in 2020 zijn verschenen staan gemeld in [Hoofdstuk 13](#) van dit wetenschappelijk jaarverslag en drie daarvan worden uitgelicht in [Hoofdstuk 5](#).



Het jaar 2020 en historie in vogelvlucht

Het jaar 2020 was voor iedereen een bijzonder jaar. Termen als lockdown en quarantaine beheersten ons leven en iedereen ging thuiswerken. Maar de studies en overige activiteiten van het PHARMO Instituut gingen onverminderd door en ondanks het bijzondere jaar zijn in 2020 een aantal mijlpalen bereikt.

Na meer dan twee jaar onderhandelen heeft het PHARMO Instituut samen met RTI Health Solutions uit Barcelona in november 2020 het SIGMA consortium opgericht. Het PHARMO Instituut maakt nu met elf partijen verdeeld over zeven landen deel uit van een onderzoeksconsortium. Dit vergroot de mogelijkheden om goed, meer en efficiënter samen te werken in Europa. Het eerste resultaat van deze samenwerking is inmiddels een feit. Het SIGMA consortium gaat deelnemen in een aantal Europese EMA projecten.

Daarnaast is in 2020 het DAPHNE (Dutch Academic Pharmacoepidemiology Network) partnership voor universiteiten en academische ziekenhuizen in Nederland opgericht. Via een licentieovereenkomst kunnen academische instellingen toegang krijgen tot het PHARMO Datanetwerk. Daarmee gaan we de samenwerking met diverse academische centra intensiveren teneinde ons nog meer als kenniscentrum te profileren. In 2021 zullen vier partijen gebruik maken van het academische portaal DAPHNE.

Ten aanzien van het PHARMO Datanetwerk waren er in 2020 nieuwe datasets uit de ziekenhuizen beschikbaar met data over de ambulante contacten, waaronder informatie over de verrichtingen in de ambulante zorg, en de dure geneesmiddelen (add-on medicatie). Deze nieuwe data geeft meer inzicht de behandeling van patiënten binnen de muren van het



ziekenhuis, als aanvulling op informatie over de behandeling in de eerste lijn. Na exploratie van deze datasets zijn deze data in 2020 voor het eerst gebruikt binnen een studie.

Tenslotte is PHARMO het afgelopen jaar, samen met STIZON en INSZO, betrokken geweest bij verschillende initiatieven rondom een landelijke COVID-19 registratie en COVID-19 onderzoeken. Het coronavirus dat op dit moment de hele wereld in zijn greep houdt maakt nogmaals duidelijk hoe belangrijk onderzoek op patiëntendata is.

De historie, zowel wat betreft dataverzameling als organisatorische structuur, staat weergegeven in onderstaand plaatje.

De continue uitbreiding van het PHARMO Datanetwerk is weergegeven onder de tijdas. Diverse samenwerkingen en de groei van de eigen dataverzamelingen (Openbare Apotheek Databank, Huisartsen Databank, Ziekenhuisapotheek Databank en Klinische Laboratoria Databank) hebben ervoor gezorgd dat er steeds meer mogelijkheden zijn voor het doen van onderzoek met het PHARMO Datanetwerk. Met de flexibiliteit van het datanetwerk kan er ingespeeld worden op de steeds veranderende vraag naar gegevens voor wetenschappelijk onderzoek. Voor een gedetailleerdere beschrijving van het PHARMO Datanetwerk zie [Hoofdstuk 12](#).

De veranderde organisatorische structuur is weergegeven boven de tijdas. Tot 2012 werden de data verzameld binnen het PHARMO Instituut. In juni 2012 is het PHARMO Instituut gesplitst in Stichting Informatievoorziening voor Zorg en Onderzoek (STIZON) als verzamelaar van de data van en voor zorgprofessionals en voor het PHARMO Instituut voor onderzoek naar de effectiviteit, veiligheid en doelmatigheid van behandeling van patiënten. Het PHARMO Instituut werkt met anonieme data verkregen van STIZON. Met de komst van Meetpunt Kwaliteit (in 2019 verdergaand onder de naam Instituut voor Zorgoptimalisatie: INSZO) op 1 juli 2015 is de PD Groep opgericht. De PD Groep is gericht op ontwikkelingen rond het patiëntendossier die de behandeling van patiënten kunnen verbeteren (zie [Hoofdstuk 10](#) voor een gedetailleerde beschrijving van de organisatorische structuur).



Expertise en werkzaamheden PHARMO onderzoeksgroep

Het onderzoek van het PHARMO Instituut wordt door academici uitgevoerd volgens bestaande, gangbare wetenschappelijke kwaliteitsnormen. De academici zijn data analisten; junior onderzoekers; onderzoekers die naast hun werk bij het PHARMO Instituut ook bezig zijn met een promotietraject; senior onderzoekers die werkzaam zijn op verschillende themagebieden, zoals methodologie, uitvoer van Europese studies en kwaliteitsbeheersing; en onderzoekers met als specialiteit het binnenhalen van nieuwe onderzoeksprojecten. De onderzoeksafdeling, in 2020 bestaande uit een groep van ~12 medewerkers, bestaat voornamelijk uit epidemiologen en gezondheidswetenschappers. Voor het uitvoeren van de onderzoeksprojecten is er ondersteuning door interne medewerkers (databankspecialisten) en externe vakspecialisten en zorgprofessionals.

Gezien de grote variëteit aan farmaco-epidemiologische studies die mogelijk zijn met behulp van het PHARMO Datanetwerk kent de onderzoeksgroep van het PHARMO Instituut verschillende expertisegebieden: cardiovasculaire ziekten, diabetes, oncologie, respiratoire aandoeningen en 'vrouw en kind'.

De data van het PHARMO Datanetwerk kan, onder andere door de samenwerking met INSZO, worden verrijkt met aanvullende gegevensverzamelingen bij de patiënt en/of de zorgverlener. Naast verrijking van de data door middel van aanvullende gegevensverzamelingen, kunnen ook bestaande registraties of onderzoekscohorten door STIZON worden gekoppeld aan het PHARMO Datanetwerk. Zo zijn er structurele koppelingen met de PALGA Databank, de Kankerregistratie en de Perinatale Registratie.



Het onderzoek uitgevoerd door PHARMO richt zich op de farmaceutische sector (overheidsinstellingen, registratieautoriteiten en fabrikanten) en wetenschappelijke onderzoeksinstituten, zowel nationaal als internationaal. Er wordt gestreefd naar een goede balans tussen de verschillende onderzoeksvraagstellingen die met het PHARMO Datanetwerk beantwoord kunnen worden. Meer hierover is te vinden [Hoofdstuk 6](#) en [Hoofdstuk 7](#).



Onderzoek uitgevoerd en ondersteund door het PHARMO Instituut

In dit hoofdstuk worden enkele publicaties uit 2020 uitgelicht. Deze publicaties laten zien welke onderzoeksmogelijkheden er zijn met het PHARMO Datanetwerk en zijn zowel informatief als inspirerend wanneer u onderzoek wenst te doen met data uit het PHARMO Datanetwerk.

EVALUATIE VAN RISICOMINIMALISATIEMAATREGEL (DHPC) VOOR MIRABEGRON

Heintjes E, Bezemer ID, Prieto-Alhambra D, Smits E, Booth HP, Dedman D, He Y, Hoti F, Vehkala M, de Vogel S, Robinson NJ, Appenteng K, Penning-van Beest FJA. Evaluating the Effectiveness of an Additional Risk Minimization Measure to Reduce the Risk of Prescribing Mirabegron to Patients with Severe Uncontrolled Hypertension in Four European Countries. Clinical Epidemiology. 2020;12:423-433.

Mirabegron, een geneesmiddel voor de behandeling van overactieve blaas, is gecontraïndiceerd voor patiënten met ernstige ongecontroleerde hypertensie (systolische bloeddruk (SBP) ≥ 180 mm Hg en/of diastolische bloeddruk (DBP) ≥ 110 mm Hg). Dit staat vermeld in de registratietekst (SmPC). In september 2015 is een 'Direct Healthcare Professional Communication (DHPC)' uitgebracht als extra risicominimalisatiemaatregel. De effectiviteit hiervan is geëvalueerd op basis van nieuwe gebruikers van mirabegron in de periode 2012-2016 in de Huisartsen Databank van het PHARMO Datanetwerk en in databanken in Spanje, de UK en Finland. De trend in de proportie gebruikers met (ernstige) ongecontroleerde hypertensie in de periode voor en na de DHPC werd geanalyseerd. Dit onderzoek is in 2020 gepubliceerd in 'Clinical Epidemiology'.



De studiepopulatie bestond uit 52.078 nieuwe gebruikers van mirabegron, waarvan 30.365 voor de DHPC en 21.713 erna. Voor de DHPC had slechts 0.3-1.3% van de patiënten in de 4 landen ernstige ongecontroleerde hypertensie. In Nederland was dit percentage na de DHPC iets lager (-0.36% , $p=0.053$). In Spanje en de UK was er geen verschil en in Finland was dit percentage na de DHPC hoger ($+0.73\%$, $p=0.016$). Om dit in context te plaatsen werd ook gekeken naar matige ongecontroleerde hypertensie (SBP 140-180 mm Hg en/of DBP 90-110 mm Hg). Dit percentage was 13-16% voor de DHPC. Na de DHPC was dit percentage lager in Nederland (-2.02% , $p=0.038$) en Spanje (-1.04% , $p=0.071$), en hetzelfde in de UK en Finland.

De bevinding dat ernstige ongecontroleerde hypertensie al voor de DHPC zeer weinig voorkwam bij nieuwe gebruikers van mirabegron suggereert dat de adviezen in de SmPC werden opgevolgd. Het mogelijke toegevoegde effect van de DHPC was door dit lage percentage gebruikers moeilijk aan te tonen. Een duidelijk bewijs voor verdere risicobeperking is dan ook niet gevonden.

VAAK DOSISAANPASSING NODIG NA DOSISEQUIVALENTE MERKWISSELING VAN LEVOTHYROXINE

Flinterman LE, Kuiper JG, Korevaar JC, van Dijk L, Hek K, Houben E, Herings R, Franken AAM, de Graaf JP, Horikx A, Janssens M, Meijer R, Wijbenga A, van Puijenbroek E, Wolffenbuttel BHR, Links TP, Bisschop PH, Fliers E. Impact of a Forced Dose-Equivalent Levothyroxine Brand Switch on Plasma Thyrotropin: A Cohort Study. Thyroid. 2020;30:821-828.

Na een dosisequivalente merkwisseling van levothyroxine kan bij een groot aantal patiënten een dosisaanpassing nodig zijn, zeker bij patiënten die een hogere dosering krijgen. Dit is de conclusie van een onderzoek dat in 2020 werd gepubliceerd in 'Thyroid'.

Het vinden van de optimale dosis schildklierhormoon kan maanden duren en deze verschilt per merk en fabrikant. Enkele jaren geleden hadden we te maken met een tekort aan Thyrax®, een veelgebruikt merk levothyroxine. Veel patiënten moesten toen overstappen op een ander merk. Op basis van informatie in de Openbare Apotheek Databank en Klinische Laboratoria Databank van het PHARMO Datanetwerk en huisartsendata van het NIVEL is de invloed van een merkwisseling op plasma TSH (thyroïdstimulerend hormoon) waarden onderzocht bij patiënten die gedurende een jaar of langer dagelijks minimaal 25 µg Thyrax® gebruikten.

Bij patiënten die Thyrax® bleven gebruiken en een normale TSH waarde hadden bij hun laatste meting had 19-24% (bij een dosering van respectievelijk ≤ 100 µg en >100 µg) bij de volgende TSH meting (na zes



weken) een TSH waarde buiten het referentiebereik. Bij patiënten met een normale TSH waarde die overstapten van Thyrax® naar een alternatief merk was dit het geval bij 24-63% van de patiënten ($p < 0,0001$). Bij patiënten die >50 µg Thyrax® gebruikten hadden degenen met een dosisequivalente overschakeling op een ander merk een 4 tot 5 keer grotere kans hyperthyreoïdie te ontwikkelen dan degenen die Thyrax® bleven gebruiken.

Deze resultaten suggereren dat verschillende merken levothyroxine niet bioequivalent zijn en na een dosisequivalente merkwisseling een dosisaanpassing nodig kan zijn, zeker bij patiënten die een hogere dosering gebruiken. Het is dus belangrijk om TSH waarden te bepalen wanneer een overstap naar een ander merk thyreostaticum noodzakelijk is.

VEEL MEDICIJNGEBRUIK TIJDENS DE ZWANGERSCHAP

Houben E, Te Winkel B, Steegers EAP, Herings RMC. Dutch trends in the use of potentially harmful medication during pregnancy. Br J Clin Pharmacol. 2020;2377-2392.

Ruim een derde van de vrouwen gebruikte in de periode 1999-2007 potentieel schadelijke medicatie tijdens de zwangerschap. Dat is één van de conclusies van het observationele onderzoek met behulp van data uit het PHARMO Perinatal Research Network dat in 2020 gepubliceerd werd in het 'British Journal of Clinical Pharmacology'.

Het is bekend dat bepaalde medicijnen schadelijk kunnen zijn voor het ongeboren kind, zowel in het eerste trimester alsook later tijdens de zwangerschap. Blootstelling aan geneesmiddelen is echter niet altijd te vermijden, zoals bijvoorbeeld bij medicatiegebruik door de moeder voor chronische aandoeningen. Op basis van gecombineerde gegevens van de Perinatale Registratie (Perined) en de PHARMO Openbare Apotheek Databank is het medicijngebruik tijdens de zwangerschap in kaart gebracht over de periode 1999-2017. Onder 'potentieel schadelijke medicijnen' vielen alle medicijnen die door Lareb niet als 'veilig tijdens de zwangerschap' geclassificeerd zijn. De timing van het medicatiegebruik ten opzichte van de zwangerschap werd bepaald, alsmede de veranderingen over de jaren.



In de periode 1999-2017 gebruikten vrouwen bij 357.226 (73%) van de in totaal 487.122 zwangerschappen medicijnen. Bij 166.484 (34%) zwangerschappen betrof dat medicijnen die potentieel schadelijk zijn voor het kind. Preconceptioneel was de prevalentie van het gebruik van potentieel schadelijke medicatie 43%. Dit daalde naar 24% in het eerste trimester, 19% in het tweede trimester en 16% in het derde trimester, en steeg naar 45% postpartum. Over de jaren nam de proportie zwangerschappen met medicijngebruik af: van 84% in 1999 tot 68% in 2017. Er werd geen duidelijke verandering waargenomen in het gebruik van potentieel schadelijke medicijnen.

Op basis van de onderzoeksresultaten pleiten de auteurs voor meer aandacht voor de potentiële risico's van medicijngebruik rondom de zwangerschap, zowel onder zorgverleners als onder vrouwen in de vruchtbare leeftijd.

6 Statistieken onderzoeksrapporten en publicaties

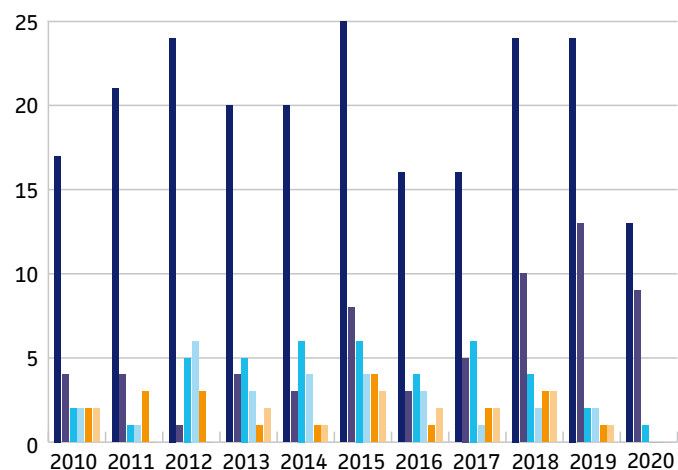
In de periode 2010-2020 zijn 220 onderzoeksrapporten geschreven door het PHARMO Instituut, gemiddeld 20 per jaar. In 2020 zijn 13 onderzoeksrapporten geschreven, waarvan de meeste op het gebied van cardiovasculaire ziekten. Daarnaast waren er in de periode 2010-2020 225 publicaties in vooral internationale medische tijdschriften, eveneens gemiddeld 20 per jaar, van studies die zijn uitgevoerd met data van het PHARMO Datanetwerk. Dit betreft publicaties voortkomend uit onderzoeksrapporten van het PHARMO Instituut zelf en ook uit aanvragen van onderzoekers van universiteiten en andere wetenschappelijke instellingen voor gebruik van gegevens uit het PHARMO Datanetwerk.

In 2020 zijn er 18 publicaties verschenen. Ook deze betroffen meestal cardiovasculaire ziekten, gevolgd door 'vrouw en kind'. In [Hoofdstuk 13](#) staat een lijst met alle publicaties in 2020.

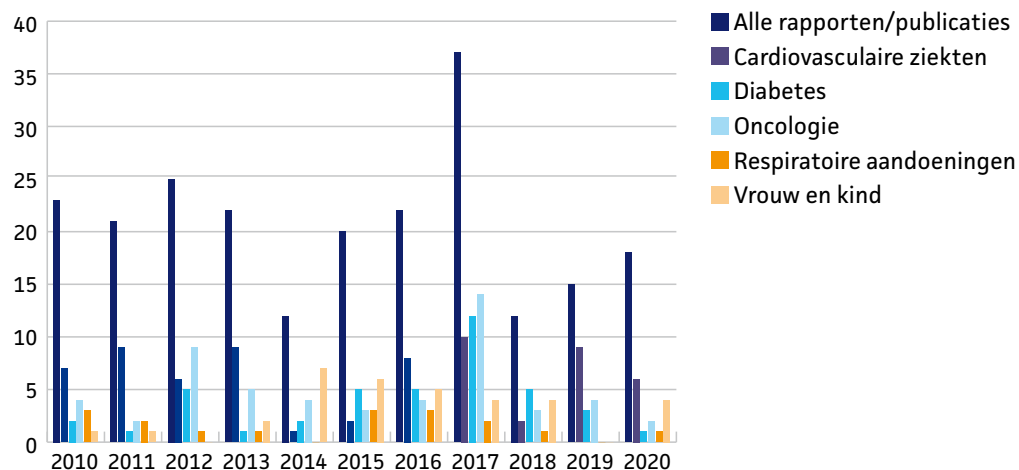
Getypeerd naar soort studie beschrijven de meeste onderzoeksrapporten van het PHARMO Instituut het gebruik van geneesmiddelen in de dagelijkse praktijk. In 2020 waren er gelijke aantallen rapporten over gebruik en veiligheid van geneesmiddelen en ziektebeloop. In 2020 gingen de meeste publicaties over het gebruik van geneesmiddelen.

Aantal rapporten en publicaties: totaal en naar ziektegebied

Rapporten



Publicaties



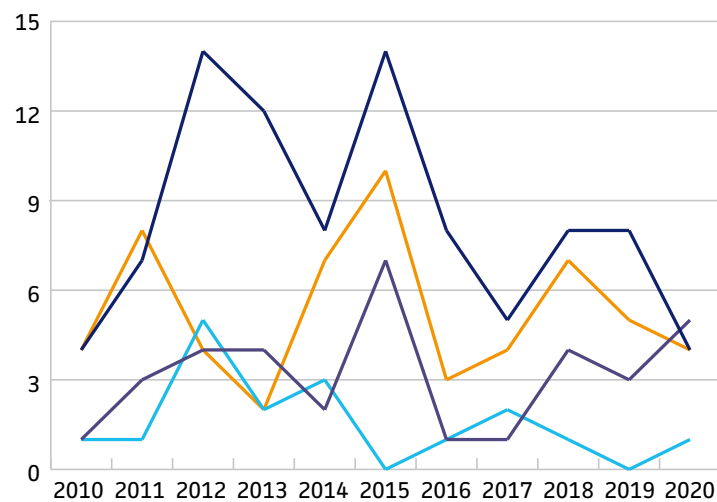
Congressen

Vanwege de COVID-19 pandemie vonden in 2020 de meeste congressen online plaats. Ook de ICPE (International Conference on Pharmacoepidemiology and Therapeutic Risk Management), dat elk jaar wordt bezocht door de onderzoeksgroep van het PHARMO Instituut, en waar we normaliter aanwezig zijn met een informatiestand en

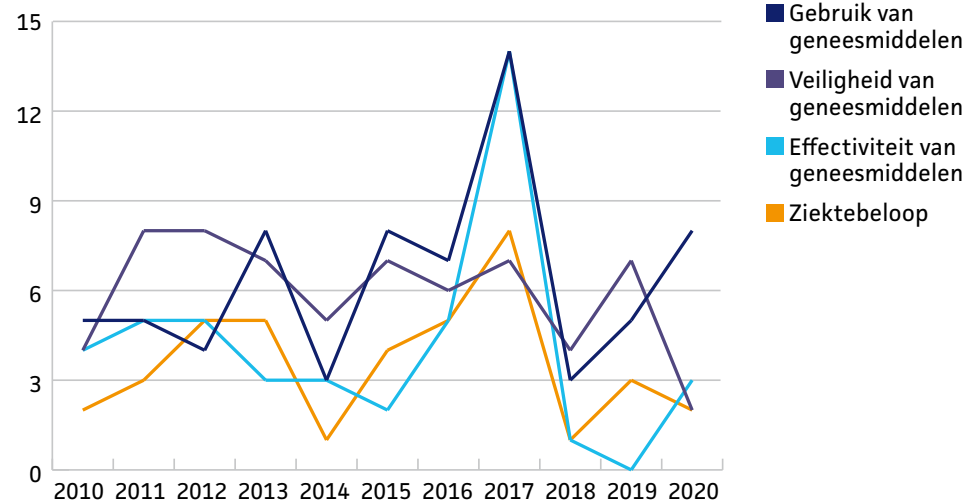
onze veelal internationale partners en opdrachtgevers ontmoeten. Dit jaar beperkte het congres'bezoek' zich tot het presenteren van onze studies (2 mondelinge presentaties en 12 posters). Daarnaast is een presentatie gegeven tijdens de Virtual ISPOR Europe 2020.

Aantal rapporten en publicaties: naar type studie

Rapporten



Publicaties



Samenwerkingspartners en financiering

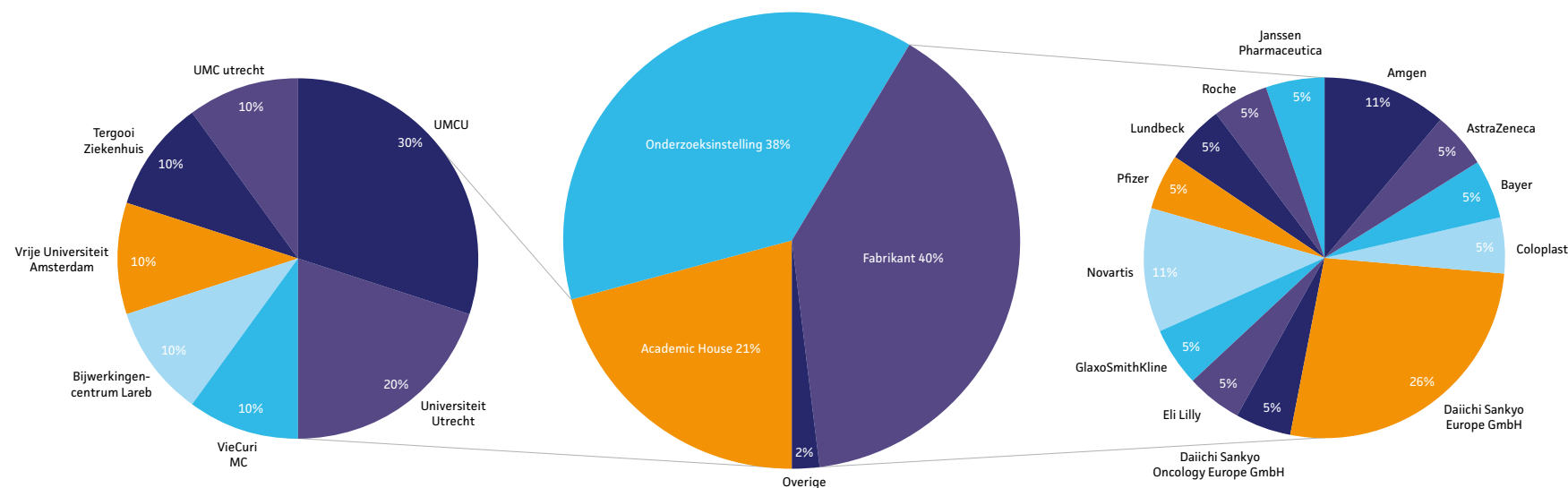
De onderzoeksgroep van het PHARMO Instituut doet enerzijds zelf onderzoek om vragen uit onder meer de farmaceutische sector te beantwoorden. Anderzijds helpt zij wetenschappelijke onderzoeksinstituten bij het opzetten en uitvoeren van farmacoe-epidemiologisch onderzoek met data afkomstig van het PHARMO Datanetwerk. Onderzoekers werkzaam bij deze instellingen kunnen gegevens afkomstig uit het PHARMO Datanetwerk gebruiken voor het doen van wetenschappelijk onderzoek: het zogeheten 'Academic House'.

De PHARMO onderzoekers ondersteunen deze onderzoekers door:

- Het meedenken met de opzet en uitvoering van een onderzoek of subsidievoorstel
- Het leveren van gegevens uit het PHARMO Datanetwerk

In onderstaand figuur staat weergegeven voor en met welke opdrachtgevers onderzoek werd uitgevoerd in 2020; 40% van de projecten werd uitgevoerd in opdracht van een fabrikanten, 37% in opdracht van een onderzoeksinstituut en 21% betrof een 'Academic House' (zie middenpaneel). Het linker paneel geeft aan welke partijen betrokken waren bij deze 'Academic Houses'.

Partijen betrokken bij onderzoek uitgevoerd met gegevens uit het PHARMO Datanetwerk



Het rechter paneel geeft aan voor welke opdrachtgevers uit de farmaceutische industrie PHARMO het afgelopen jaar onderzoek deed. Veel onderzoek dat wordt uitgevoerd in opdracht van fabrikanten wordt opgelegd vanuit het Europees Geneesmiddelen Agentschap (EMA). De EMA vraagt de fabrikanten om onderzoek te doen naar de veiligheid en effectiviteit van medicijnen nadat deze op de markt zijn toegelaten. Daarnaast vraagt de EMA ook regelmatig om het effect van maatregelen gericht op risicoverlaging te meten.



Internationale samenwerkingen en onderzoek in Europa

Voor de uitvoer van post-approval safety studies (PASS) en post-approval efficacy studies (PAES) wordt in Europa veel samengewerkt tussen partijen met (toegang tot) gegevens uit de gezondheidszorg. Voor deze studies moeten er voldoende gebruikers van een medicijn in de databank zitten om het risico op een, doorgaans zeldzame, bijwerking goed in te kunnen schatten. Voor een medicijn dat net op de markt komt duurt het even totdat deze aantallen zich hebben opgebouwd. Het gebruik van meerdere databanken vergroot het aantal patiënten en verkort daarmee de tijd die nodig is om een rapport uit te kunnen brengen.

Het PHARMO Instituut is regelmatig coördinator of één van de partners in een dergelijke 'multi-country' studie. Door de brede ervaring met de verschillende databanken van het PHARMO Datanetwerk vindt het PHARMO team aansluiting bij de verschillende typen databanken in Europa, en als mede-databewerker heeft het team een voordeel bij de communicatie met de partners. In 2020 coördineerde PHARMO 7 internationale studies en werkte mee aan 16 andere internationale studies.

Huidige samenwerkingspartners in Europa zijn onder anderen Scandinavische universiteiten en organisaties die toegang hebben tot nationale databanken, Duitse en Franse partners die werken met verzekeringsdata, en partners in Groot-Brittannië, Spanje en Italië met data uit de eerste lijn, waar mogelijk gekoppeld met informatie van ziekenhuisopnames en andere ziekteregistraties. Om haar netwerk te vergroten is PHARMO continu op zoek naar nieuwe partners. Centraal in PHARMO's benadering staan de input van de lokale onderzoekers, met de beste kennis van zowel de databank als de lokale gezondheidszorg, en het delen van protocollen en programmatuur om een project zo gestandaardiseerd en efficiënt mogelijk uit te voeren.

Voor onderzoek op het gebied van farmaco-epidemiologie is transparantie van groot belang. Observationale studies worden geregistreerd in het [EU PAS Register](#). Dit register wordt beheerd door The European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (ENCePP), een initiatief van het Europees Geneesmiddelen Agentschap (EMA). Naast het verhogen van transparantie heeft het netwerk, en het Register, tot doel om samenwerking binnen Europa te bevorderen. Studies uitgevoerd in samenwerking met het PHARMO Instituut staan geregistreerd in dit EU PAS register. Het PHARMO Datanetwerk staat geregistreerd in de ENCePP ['Resources Database'](#)



Cijfers geven aantal gezamenlijke studies in 2020 weer

Afgeronde promotietrajecten in 2020

In 2020 verschenen twee proefschriften waarin gebruik werd gemaakt van gegevens uit het PHARMO Datanetwerk.



Anouk J.M. Rombouts
Radiation therapy and rectal cancer
Benefits & harms

Promotor:

Prof. dr. J.H.W. de Wit
Prof. dr. I.D. Nagtegaal
Prof. dr. P.M.P. Poortmans

Copromotoren:

Dr. N. Hugen

Radboud Universiteit Nijmegen, 2-09-2020



Vaishali K. Patadia
Use of real-world data in
pharmacovigilance signal detection

Promotor:

Prof. dr. M.C.J.M. Sturkenboom
Prof. dr. R.M.C. Herings

Copromotoren:

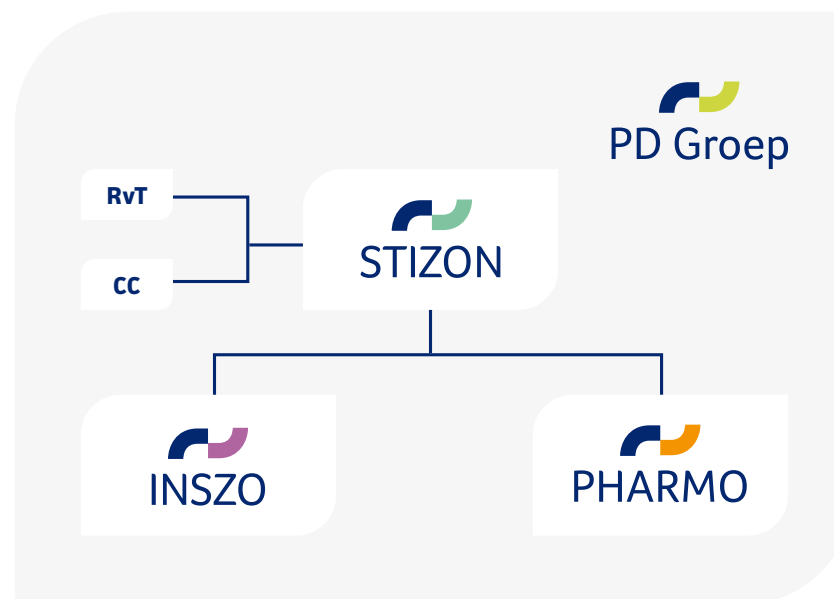
Dr. G. Trifiro

Erasmus Universiteit Rotterdam, 3-09-2020

10 Organisatorische structuur

Het PHARMO Instituut is een onafhankelijk onderzoeksbureau en voert vanaf de start in 1999 onderzoek uit dat zich richt op het gebruik van geneesmiddelen, de veiligheid en effectiviteit van geneesmiddelen en het ziektebeloop (waaronder zorggebruik) van patiënten met een bepaalde aandoening of bepaalde behandeling. Tot 2012 werd de data verzameld binnen het PHARMO Instituut. In juni 2012 is het PHARMO Instituut gesplitst in de Stichting Informatievoorziening voor Zorg en Onderzoek (STIZON) als verzamelaar van de data van en voor zorgprofessionals en het PHARMO Instituut voor farmaco-epidemiologisch onderzoek. Hierdoor werd de organisatie beter uitgerust om de deelnemende zorgprofessionals te ondersteunen bij hun informatiebehoeften. Een deel van de deelnemende zorgprofessionals werd al bediend door Meetpunt Kwaliteit. In juli 2015 is Meetpunt Kwaliteit (tegenwoordig INSZO genoemd) binnen de organisatie gekomen en is de PD Groep opgericht. De PD Groep is gericht op ontwikkelingen rond het patiëntendossier die de behandeling van patiënten kunnen verbeteren. Hierin draagt het PHARMO Instituut bij aan terugkoppeling naar de praktijk door wetenschappelijk onderzoek en ondersteunt INSZO de zorgprofessionals door directe terugkoppeling van informatie.

STIZON is een ISO/IEC 27001:2013 en NEN 7510-1:2017 gecertificeerde organisatie die data verzamelt en beheert van en voor huisartsenpraktijken, apotheken, klinische laboratoria en ziekenhuisapotheken. STIZON stelt zich ten doel om zonder winstoogmerk ten behoeve van zorgprofessionals diensten te verrichten. Deze diensten bestaan uit het verwerken van door de zorgprofessional aangeleverde data. STIZON treedt op als 'verwerker' van de aangeleverde data (in de zin



van de Algemene Verordening Gegevensbescherming (AVG), voorheen de Wet bescherming persoonsgegevens (Wbp)), die in deze fase herleidbaar zijn naar de individuele patiënt. De verstrekking van de data en de bewerking geschiedt op basis van een verwerkersovereenkomst tussen de zorgprofessional en STIZON, waarin is bepaald dat het gebruik van de data slechts plaats kan vinden met toestemming van de zorgprofessional. STIZON levert onder strikte voorwaarden data aan INSZO en het PHARMO Instituut.

Het PHARMO Instituut stelt zich ten doel om meer inzicht/transparantie te bieden in de behandeling van patiënten en is vooral uniek vanwege haar toegang tot een zeer breed datanetwerk en haar expertise op het gebied van farmaco-epidemiologisch onderzoek. Het PHARMO Instituut heeft zich vanaf haar start in 1999 ontwikkeld tot een gerenommeerd internationaal onderzoeksinstituut en is ISO 9001:2015 gecertificeerd. PHARMO werkt nauw samen met verschillende organisaties en onderzoeksinstituten en maakt tevens onderzoek mogelijk voor onderzoekers verbonden aan verschillende universiteiten en andere wetenschappelijke instellingen. Inmiddels zijn meer dan duizend studies uitgevoerd, waarvan een zeer groot deel is gepubliceerd in internationale medische tijdschriften, wetenschappelijke vakbladen en proefschriften.

INSZO is een ISO/IEC 27001:2013 en NEN 7510-1:2017 gecertificeerde serviceorganisatie die gegevens analyseert en terugkoppelt naar de deelnemende zorgprofessionals. INSZO ondersteunt de zorgprofessionals bij de interpretatie van informatie met betrekking tot de verschillende zorgprogramma's, maar ook op diverse andere gebieden.



Dataprivacy en Compliance Commissie

Het toezicht op de bedrijfsvoering is statutair geregeld via een Raad van Toezicht. Voor toezicht op het correct gebruik van de data en naleving van wet- en regelgeving met betrekking tot het waarborgen van de persoonlijke levenssfeer van geregistreerden en het in acht nemen van de vertrouwelijkheid van gegevens (zoals de overeenkomsten inzake de Algemene Verordening Gegevensbescherming (AVG), de Wet op de geneeskundige behandelingsovereenkomst (WGBO) en de toepasselijke Nederlandse Normen (NEN-normen)) is een Compliance Commissie ingesteld.

De Compliance Commissie bestaat uit een representatieve vertegenwoordiging van de deelnemende zorgprofessionals aan de gegevensverzamelingen van STIZON. Momenteel zijn de huisartsen vertegenwoordigd door drie deelnemers, de apothekers en ziekenhuis-apothekers elk door twee deelnemers en de klinisch chemici door één vertegenwoordiger. Daarnaast is een op privacygebied gespecialiseerd jurist als extern lid deelnemer. Hij treedt op als voorzitter van de Compliance Commissie.

De meeste aanvragen voor data worden door de commissie via de mail behandeld. Daarnaast komt de Compliance Commissie gemiddeld twee keer per jaar bijeen. De volgende zaken zijn in 2020 aan de orde geweest:

- Register van gegevensgebruik
- Diverse data-aanvragen
- COVID-19 registratie

Voor een nog betere beveiliging van de data en het gebruik daarvan is eind 2014 besloten tot de invoering van ISO binnen de organisatie. Er is een kwaliteitsmanagementsysteem opgezet en sinds begin 2017 is PHARMO ISO 9001:2015 gecertificeerd. STIZON en INSZO zijn ISO/IEC 27001:2013 en NEN 7510-1:2017 gecertificeerd.



Het PHARMO Datanetwerk

Het PHARMO Datanetwerk is een netwerk van databanken met geanonimiseerde gegevens afkomstig van diverse zorgprofessionals, waaronder huisartsenpraktijken, openbare apotheken, ziekenhuisapotheken, klinische laboratoria en ziekenhuizen. Daarnaast worden gegevens van bestaande databronnen en registraties zoals de kankerregistratie, pathologie databank en perinatale registratie gebruikt. Deze verschillende databronnen worden op patiëntniveau aan elkaar gekoppeld. Op deze manier wordt een breed beeld van een patiënt verkregen en kan bijvoorbeeld geneesmiddelgebruik worden gerelateerd aan labwaarden en ziekenhuisopnames. Om de privacy van de gegevens in het PHARMO Datanetwerk te waarborgen, wordt het verzamelen, verwerken, koppelen en anonimiseren van de gegevens uitgevoerd door STIZON (zoals ook beschreven in [Hoofdstuk 10](#)).

Het PHARMO Datanetwerk maakt het mogelijk om meer dan 10 miljoen personen voor gemiddeld 12 jaar te volgen. Momenteel omvat het PHARMO Datanetwerk meer dan 7 miljoen actieve personen uit 17 miljoen inwoners van Nederland. De periode waarover gegevens beschikbaar zijn, het dekkinggebied en de overlap tussen de diverse databronnen verschilt.

In de **Openbare Apotheek Databank** zitten alle, sinds 1989, door de openbare apotheek verstrekte geneesmiddelen en andere producten, zoals verbandmiddelen en diabeteshulpmiddelen. Het betreft voorschriften van zowel huisartsen als specialisten, en ongeacht vergoedingsstatus. Met de informatie over afgiftedatum, hoeveelheid en dosering kan iemands geneesmiddelgebruik in kaart worden gebracht. In 2020 leverden 437 apotheken, 28 politheken/dienstapotheken en 166 apotheekhoudende huisartsen data aan voor PHARMO's Openbare Apotheek Databank.

Het PHARMO Datanetwerk



De **Huisartsen Databank** bevat gegevens vanaf 2008 over diagnoses, symptomen, labwaarden, verwijzingen en uitgeschreven recepten zoals door huisartsen genoteerd in de elektronische patiëntendossiers. In 2020 leverden 1537 huisartsen, van 845 huisartsenpraktijken, data aan voor PHARMO's Huisartsen Databank.

Daarnaast leverden in 2020 14 ziekenhuisapotheken, die in totaal aan 19 ziekenhuizen geneesmiddelen leverden, data aan voor de **Ziekenhuisapothek Databank**. Deze databank bevat, vanaf 1998, de geneesmiddelen die zijn voorgeschreven tijdens een ziekenhuisopname. Voor de **Klinische Laboratoria Databank** leverden 10 klinische laboratoria data aan. Dit betreft resultaten, sinds 1998, van laboratoriumonderzoek van bloed en andere lichaamsvloeistoffen.

Gegevens van ziekenhuisopnames zijn afkomstig uit de Landelijke Basisadministratie Ziekenhuizen (LBZ) (voorheen de Landelijke Medische Registratie (LMR)) en werden achtereenvolgens aan het PHARMO Instituut verstrekt door de SIG, Prismant en de laatste jaren door de [Stichting Dutch Hospital Data](#) (DHD). Sinds 2016 betreft dit naast klinische opnames en dagbehandelingen ook ambulante contacten en sinds 2017 ook de add-on medicatie. Van de opnames en contacten in de **Ziekenhuis Databank** zijn (opname- en ontslag)datum, eventuele ingrepen en (ontslag)diagnose bekend.

Voor studies op het gebied van oncologie werkt PHARMO samen met het [Integraal Kankercentrum Nederland](#). In de **Kankerregistratie** zitten alle nieuw gediagnosticeerde kankerpatiënten. Van deze patiënten staat bijvoorbeeld het stadium van de kanker genoteerd en of gestart is met bestraling, iets wat niet bekend is in bovengenoemde databanken.



Daarnaast werkt PHARMO samen met PALGA, het [Pathologisch-Anatomisch Landelijk Geautomatiseerd Archief](#).

In de **PALGA Databank** zit gedetailleerde informatie van alle pathologie-uitslagen van (bevolkings)cytologie, histologie en obducties/autopsies.

Bij studies waarvoor informatie nodig is over de zwangerschap en geboorte werkt PHARMO samen met [Perined](#). De **Perinatale Registratie** bevat de data van de vier beroepsgroepen die zich bezighouden met geboortezorg: verloskundigen, huisartsen, gynaecologen en kinderartsen/neonatalogen. Het combineren van de data van de Perinatale Registratie en de PHARMO databanken heeft geresulteerd in het 'PHARMO Perinatal Research Network (PPRN)' en maakt het mogelijk om onderzoek te doen naar bijvoorbeeld het gebruik van geneesmiddelen in de verschillende trimesters van de zwangerschap en gezondheidsproblemen op de korte en lange termijn bij te vroeg geboren kinderen.

13 Publicaties 2020

De onderzoeksrapporten van het PHARMO Instituut en de aanvragen van onderzoekers voor gebruik van gegevens uit het PHARMO Datanetwerk, het zogeheten 'Academic House', leiden tot publicaties waarin het gebruik van de verschillende databanken uit het PHARMO Datanetwerk en het combineren van deze databanken tot uiting komt. In 2020 verschenen de volgende wetenschappelijke publicaties:

1. Morales DR, Morant SV, MacDonald TM, Hallas J, Ernst MT, Pottegard A, Herings RMC, Smits E, Overbeek JA, Mackenzie IS, Doney ASF, Mitchell L, Bennie M, Robertson C, Wei L, Nicholson L, Morris C, Flynn RWV. **Impact of EU regulatory label changes for diclofenac in people with cardiovascular disease in four countries: interrupted time series regression analysis.** Br J Clin Pharmacol. epub.
2. George G, Garmo H, Scailteux LM, Balusson F, De Coster G, De Schutter H, Kuiper JG, Oger E, Verbeeck J, Van Hemelrijck M. **Risk of cardiovascular disease following gonadotropin-releasing hormone agonists vs antagonists in prostate cancer: Real-world evidence from five databases.** Int J Cancer. epub.
3. Wollersheim BM, Boekhout AH, van der Poel HG, van de Poll-Franse LV, Schoormans D. **The risk of developing cardiovascular disease is increased for prostate cancer patients who are pharmaceutically treated for depression.** BJU Int. 2020;125:433-441.
4. van Gaalen RD, Altorf-van der Kuil W, Wegdam-Blans MCA, Aguilar Diaz JM, Beauchamp ME, Chaname Pinedo LE, de Greeff SC, Wallinga J. **Determination of the time-dependent association between ciprofloxacin consumption and ciprofloxacin resistance using a weighted cumulative exposure model compared with standard models.** J Antimicrob Chemother. 2020;75:2326-2333.
5. Rebordosa C, Houben E, Laugesen K, Bothner U, Montonen J, Aguado J, Overbeek JA, Ehrenstein V, Asmar J, Wallace L, Gilsenan AW. **No Evidence of Off-label Use of Olodaterol and Indacaterol in Denmark, France, and the Netherlands: A Drug Utilization Study.** Sci Rep. 2020;10:586.
6. Penning-van Beest FJA, Bezemer ID, Smits E, Garcia Rodriguez LA, Cea Soriano L, Lapi F, Simonetti M, Asiimwe A, Herings RMC. **Reduction in use of cyproterone/ethinylestradiol (Diane-35 and generics) after risk minimization measures in the Netherlands, UK and Italy.** Contraception. 2020;102:243-245.
7. Morales DR, Morant SV, MacDonald TM, Mackenzie IS, Doney ASF, Mitchell L, Bennie M, Robertson C, Hallas J, Pottegard A, Ernst MT, Wei L, Nicholson L, Morris C, M CR, Overbeek JA, Smits E, W VR. **Impact of EMA regulatory label changes on systemic diclofenac initiation, discontinuation, and switching to other pain medicines in Scotland, England, Denmark, and The Netherlands.** Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2020;29:296-305.

8. Lghoul-Oulad Said F, Hek K, Flinterman LE, Herings RM, Warle-van Herwaarden MF, de Bie S, Valkhoff VE, Alsmas J, Mosseveld M, Vanrolleghem AM, Stricker BH, Sturkenboom MC, De Smet PA, van den Bemt PM. **Prevalence and incidence rate of hospital admissions related to medication between 2008 and 2013 in The Netherlands.** *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2020;1659-1668.
9. Kuiper JG, Bakker M, Penning-van Beest FJA, Herings RMC. **Existing Data Sources for Clinical Epidemiology: The PHARMO Database Network.** *Clinical Epidemiology.* 2020;12:415-422.
10. Kruik-Kolloffel WJ, van der Palen J, Doggen CJM, van Maaren MC, Kruik HJ, Heintjes EM, Movig KLL, Linssen GCM. **Heart failure medication after a first hospital admission and risk of heart failure readmission, focus on beta-blockers and renin-angiotensin-aldosterone system medication: A retrospective cohort study in linked databases.** *PLoS One.* 2020;15:e0244231.
11. Kaguelidou F, Holstiege J, Schink T, Bezemer I, Poluzzi E, Mazzaglia G, Pedersen L, Sturkenboom M, Trifiro G. **Use of antipsychotics in children and adolescents: a picture from the ARITMO population-based European cohort study.** *Epidemiol Psychiatr Sci.* 2020;29:e117.
12. Houben E, Te Winkel B, Steegers EAP, Herings RMC. **Dutch trends in the use of potentially harmful medication during pregnancy.** *Br J Clin Pharmacol.* 2020;2377-2392.
13. Houben E, Broeders L, Steegers EAP, Herings RMC. **Cohort profile: the PHARMO Perinatal Research Network (PPRN) in the Netherlands: a population-based mother-child linked cohort.** *BMJ Open.* 2020;10:e037837.
14. Heintjes E, Bezemer ID, Prieto-Alhambra D, Smits E, Booth HP, Dedman D, He Y, Hoti F, Vehkala M, de Vogel S, Robinson NJ, Appenteng K, Penning-van Beest FJA. **Evaluating the Effectiveness of an Additional Risk Minimization Measure to Reduce the Risk of Prescribing Mirabegron to Patients with Severe Uncontrolled Hypertension in Four European Countries.** *Clinical Epidemiology.* 2020;12:423-433.
15. Garcia-Rodriguez LA, Wallander MA, Friberg L, Ruigomez A, Schink T, Bezemer I, Herings R, Shakir S, Evans A, Davies M, Suzart-Woischnik K, Vora P, Balabanova Y, Soriano-Gabarro M, Brobert G. **Rationale and design of a European epidemiological post-authorization safety study (PASS) program: rivaroxaban use in routine clinical practice.** *Expert Opin Drug Saf.* 2020;1513-1520.

-
16. Flinterman LE, Kuiper JG, Korevaar JC, van Dijk L, Hek K, Houben E, Herings R, Franken AAM, de Graaf JP, Horikx A, Janssens M, Meijer R, Wijbenga A, van Puijenbroek E, Wolffenbuttel BHR, Links TP, Bisschop PH, Fliers E. **Impact of a Forced Dose-Equivalent Levothyroxine Brand Switch on Plasma Thyrotropin: A Cohort Study.** *Thyroid*. 2020;30:821-828.
-
17. Eroglu TE, Mohr GH, Blom MT, Verkerk AO, Souverein PC, Torp-Pedersen C, Folke F, Wissenberg M, van den Brink L, Davis RP, de Boer A, Gislason GH, Tan HL. **Differential effects on out-of-hospital cardiac arrest of dihydropyridines: real-world data from population-based cohorts across two European countries.** *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2020:347-355.
-
18. Birkeland KI, Bodegard J, Eriksson JW, Norhammar A, Haller H, Linssen GCM, Banerjee A, Thuresson M, Okami S, Garal-Pantaler E, Overbeek J, Mamza JB, Zhang R, Yajima T, Komuro I, Kadowaki T. **Heart failure and chronic kidney disease manifestation and mortality risk associations in type 2 diabetes: a large multinational cohort study.** *Diabetes Obes Metab*. 2020;22:1607-1618.
-





Het PHARMO Instituut is een onafhankelijk onderzoeksbureau en voert, in nauwe samenwerking met universiteiten en onderzoeksinstituten, al meer dan 20 jaar farmaco-epidemiologisch onderzoek uit. Het onderzoek richt zich onder meer op het gebruik van geneesmiddelen, de veiligheid en effectiviteit van geneesmiddelen en het ziektebeloop (waaronder zorggebruik) van patiënten met een bepaalde aandoening of bepaalde behandeling. Dit onderzoek is, naast klinische trials, essentieel om de effectiviteit en veiligheid van geneesmiddelen in kaart te brengen. Daarnaast vergroot het onderzoek het inzicht in de behandeling van patiënten, wat de zorg voor patiënten ten goede komt.

Voor dit onderzoek maakt het PHARMO Instituut gebruik van het PHARMO Datanetwerk (voorheen PHARMO Record Linkage System geheten) welke in 1989 is ontstaan uit de koppeling van medicatiegegevens aan gegevens van ziekenhuisopnamen. Het huidige PHARMO Datanetwerk bevat geanonimiseerde patiëntgegevens afkomstig van diverse zorgprofessionals, waaronder huisartsenpraktijken, openbare apotheken, ziekenhuisapotheken, klinische laboratoria en ziekenhuizen. Daarnaast worden gegevens van bestaande databronnen en registraties zoals de kankerregistratie, pathologie databank en perinatale registratie gebruikt.

PHARMO Instituut
Van Deventerlaan 30-40
3528 AE Utrecht
www.pharmo.com